宿主防御肽调节动物肠道屏障功能的研究进展[1]

王　鑫　张萌萌　姜　宁　张爱忠*

（黑龙江八一农垦大学动物科技学院，大庆 163319)

摘　要：肠道屏障功能主要是通过调节黏蛋白和紧密连接（TJ）蛋白的合成来实现的，这对维持动物肠道健康和生产性能至关重要。作为先天性免疫系统的重要组成部分，宿主防御肽（HDPs）在黏膜防御中发挥着重要作用。肠道中的 HDPs 缺乏与屏障功能障碍和稳态失调有关。HDPs 通过直接诱导多种黏蛋白和 TJ 蛋白的表达来增强肠道屏障功能。HDPs 的诱导化合物有改善动物肠道形态、生产性能和饲料转化率的功能。本综述将从 HDPs 对黏蛋白和 TJ 蛋白的转录调控作用、肠道屏障的分子调控机制以及动物生产性能的影响等方面进行综合阐述。

关键词：宿主防御肽；屏障功能；肠道黏膜；先天免疫；生产性能

中图分类号：S852.3　　文献标识码：A　文章编号：

宿主防御肽（HDPs）也称为抗菌肽，是动物先天性免疫系统的重要组成部分，其具有广谱的抗革兰氏阴性细菌、革兰氏阳性细菌、真菌、病毒、原生动物甚至癌细胞的抗微生物活性，大多数 HDPs 在黏膜表面（包括胃肠道）均有表达。HDPs 的主要种类有防御素、cathelicidins、S100 家族、RNase A 超家族、再生胰岛衍生Ⅲ（REGⅢ）C 型凝集素和肽聚糖识别蛋白[1]。由于大多数 HDPs 带正电荷或具有两亲性，它们主要通过破坏细胞膜或与细胞内大分子相互作用来杀死细菌。通过静电相互作用，带正电荷的 HDPs 与细菌膜上带负电的磷脂基团结合。HDPs 的两亲性使其易于插入靶细胞膜中，从而破坏细胞膜的完整性。在细胞内，某些 HDPs 也能够抑制蛋白质、DNA 和 RNA 合成，或者与特异性靶标结合。除抗菌活性外，HDPs 还参与调节固有免疫应答。譬如，3 种鸡源 cathelicidins（fowlicidin1、fowlicidin2 和 fowlicidin3）直接与细菌细胞壁外膜中的脂多糖（LPS）结合，具有中和 LPS 诱导巨噬细胞炎性细胞因子产生的能力[2]。3 种牛源β牛防御素[牛中性粒细胞β-防御素 3（*BNBD*3）、牛中性粒细胞β-防御素 9（*BNBD*9）和牛肠源性防御素（EBD）]对未成熟的单核细胞来源的树突细胞具有趋化性[3]。猪源 cathelicidin PR-39 还能抑制吞噬细胞还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸（NADPH）氧化酶活性，并通过阻断结合 p47phox（一种 NADPH 氧化酶的胞质成分）而抑制酶复合物的合成来减弱心肌缺血再灌注损伤[4]。因此，具有有效抗菌活性和调节固有免疫应答的 HDPs 被积极开发成新型抗生素。最近研究表明，HDPs 能

收稿日期：2018-03-07

基金项目：国家自然科学基金项目（31472120）

作者简介：王　鑫（1987-），男，博士研究生，从事动物营养代谢病研究。E-mail： byndwx@126.com

*通信作者：张爱忠，教授，博士生导师，E-mail： aizhzhang@sina.com

直接调节黏蛋白、紧密连接（TJ）蛋白的表达和微生物群落的组成，以增强黏膜屏障的通透性。HDPs 在肠道屏障功能和肠道黏膜稳态中的新作用将作为本文的论述重点。

1　动物肠道屏障功能概述

胃肠道内的单层上皮细胞除可促进营养物质的消化和吸收外，还可作为微生物和毒素入侵的屏障，其是通过用黏液层涂覆上皮细胞并在上皮细胞之间形成选择渗透性屏障的手段来实现肠道屏障功能。黏液层主要由杯状细胞分泌的黏蛋白组成，其可作为肠腔内容物和宿主之间的物理屏障，并且还有助于营养物质的消化和吸收。改变黏蛋白的表达或糖基化通常与肠屏障功能障碍有关。例如，小鼠的黏蛋白 2（*MUC*2）基因缺陷导致肠道上皮细胞渗透性增加、大出血、胃肠道炎症以及严重的生长迟缓[5]。黏蛋白 1（*MUC*1）或 *MUC*2 基因缺陷型小鼠变得更容易感染空肠弯曲杆菌、幽门螺杆菌、鼠伤寒沙门氏菌以及鼠柠檬酸杆菌。此外，缺乏β-1,3-N-乙酰葡糖胺转移酶的小鼠表现出较薄的黏液层，增加了肠道细菌感染和葡聚糖硫酸钠（DSS）诱导的结肠炎的易感性[6]。

胃肠道的主要屏障功能表现在上皮细胞中，上皮细胞通过 2 种途径（即跨细胞和旁细胞途径）转运水、离子和大分子。跨细胞通路是指小分子主动或被动转运通过上皮细胞的运动，而旁细胞通路是指上皮细胞之间的水、大分子和免疫细胞的扩散。在完整的上皮细胞中，旁细胞通路决定了肠道的通透性并由上皮之间连接调节，被称为 TJ。肠上皮是由几种不同类型的细胞组成的隐窝和绒毛。这些细胞包括肠上皮干细胞、肠上皮细胞和肠内分泌细胞，如潘氏细胞、杯状细胞和肠内分泌细胞[7]。肠上皮干细胞能分化出所有类型的上皮细胞，而肠上皮细胞主要在营养物质吸收中起作用，并具有合成和释放 HDPs 及黏蛋白的能力。潘氏细胞和杯状细胞分别是 HDPs 和黏蛋白的主要生产者，而肠内分泌细胞主要分泌许多激素，作为消化功能的调节剂[7]。通过形成 3 种主要类型的连接复合物，即 TJ、黏附连接和桥粒，所有肠上皮细胞与侧膜连接[8]。总体而言，这些连接复合物形成了对细胞间隙几乎不可渗透的密封。除了屏障功能外，这些连接复合物通过将顶端与基底外侧膜分离来维持细胞极性[9]。TJ 是位于侧膜最顶端的多蛋白复合物，由跨膜蛋白和胞质附着蛋白组成，这些蛋白直接与细胞骨架相互作用。在这 3 种主要的连接复合物中，只有 TJ 具有控制离子、水和小分子的选择性旁细胞通透性的能力[9]。因此，TJ 是黏膜上皮渗透性的主要决定因素。

维持黏蛋白和 TJ 装配能确保营养物质、水、电解质的吸收和运输，同时使宿主免受病原体、毒素和肠道菌群的影响。同时，黏液层和 TJ 复合物的破坏会导致肠渗透性增加，随后细菌移位加剧，炎症加剧，并可能引起各种肠道和系统性疾病。在畜牧生产中，肠道屏障功能受损将影响动物健康，导致生产性能下降[10]。因此，了解 HDPs 如何维持和调节肠道屏障功能以实现最佳动物健康状态和生产性能将显得至关重要。

2 HDPs 对肠道屏障功能的分子调节机制

2.1 HDPs 诱导黏蛋白和 TJ 蛋白受体的表达

许多细胞外和细胞内受体影响着人和小鼠中 cathelicidin 和防御素的一系列生理功能。人源抗菌肽 LL-37 和鼠源阳离子相关抗菌肽（CRAMP）是 P2X 嘌呤能受体 7（P2X7）、甲酰肽受体样 1/2、甘油醛-3-磷酸脱氢酶以及 sequestosome-1/p62 的配体，而几种人类和小鼠β-防御素与 CC 趋化因子受体 2（CCR2）、CC 趋化因子受体 6（CCR6）、CXC 趋化因子受体 2（CXCR2）以及 Toll 样受体（TLR）1/2/4 结合[11]。尽管表皮生长因子受体（EGFR）不是 LL-37 的直接受体，但 LL-37 诱导的肺上皮细胞中的气道黏液黏蛋白（*MUC5AC*）基因的表达似乎主要通过 EGFR 的反式激活介导[12]。最初，LL-37 触发肿瘤坏死因子（TNF-α）转换酶的活化，依次切割 TNF-α结合形式，但不切断肝素结合表皮生长因子（EGF）；释放的 TNF-α 随后与 EGFR 相互作用并使其磷酸化，其通过激活多个信号转导途径来诱导 *MUC5AC* 基因的表达[12]。对于 LL-37 在人肠上皮细胞中诱导 *MUC*2 和黏蛋白 3（*MUC*3）基因的表达，涉及 EGFR 和 P2X7，但不涉及 G 蛋白偶联受体[13]。在人肠上皮细胞中 HBD-2 诱导的黏蛋白表达是通过 CCR6 部分介导的[14]。

2.2 HDPs 调节肠道屏障的信号转导途径

促分裂原活化蛋白激酶（MAPK）途径是由细胞外调节蛋白激酶（ERK）、c-Jun N 端激酶（JNK）和 p38 组成的 3 个典型信号级联[15]。S100A7 能够激活这 3 个典型的信号级联。ERK 在暴露于 S100A7 后 2 min 内迅速在人皮肤角质细胞中磷酸化，JNK 和 p38 MAPK 也在 30 min 内被磷酸化。p38 MAPK 参与调节人 Caco-2 细胞中 MUC2 产生的 P2X7 和 EGFR 活化[12]。抑制单个 MAPK 信号级联将显著降低跨表皮电阻(TEER)，这意味着 3 个主要的 MAPK 途径都是必需的。抑制 ERK 途径增强了丁酸-FSK 协同作用，而阻断 JNK 或 p38 途径显著降低了鸡巨噬细胞和空肠外植体对禽β-防御素 9（AvBD9）的诱导[16]。丁酸钠激活了牛乳腺上皮细胞中 TLR2/p38 细胞转导通路，上调了气管抗菌肽（*TAP*）、牛中性粒细胞β-防御素 5（*BNBD*5）、牛中性粒细胞β-防御素 10（*BNBD*10）的表达，提高了抗金黄色葡萄球菌感染内化的能力并发挥抗炎作用[17]。丁酸钠诱导 PK-15 细胞中的猪β-防御素 3（*pBD*3）、猪防御素 EP2C(pEP2C)、猪β-防御素 128（*pBD*128）、猪β-防御素 123(*pBD*123)和猪β-防御素 115(*pBD*115)表达上调，但没有发生炎症反应，同时，TLR2 可被丁酸钠和肽聚糖激活，阻断 *TLR*2 表达，抑制了 HDPs 的诱导[18]。TJ 蛋白的翻译后修饰和相关的肌动球蛋白环的状态对屏障渗透性会有很大的影响。许多因子通过某些 TJ 蛋白的磷酸化或通过肌球蛋白轻链激酶（MLCK）的激活来改变屏障功能，MLCK 又使肌球蛋白轻链磷酸化并引起功能性肌动球蛋白环的收缩和细胞旁孔的开放。确定 HDPs 是否以及如何影响 TJ 蛋白的翻译后修饰以及

MLCK 的转录和活性将是后续研究热点之一。

2.3 HDPs 调节肠道黏蛋白和 TJ 蛋白的合成

人β-防御素-2（HBD-2）上调人结肠上皮细胞 HT-29 中 *MUC*2、*MUC*3 mRNA 的表达，但不上调 *MUC*1 或 *MUC5AC* mRNA 的表达[13]。相对于 HBD-2，人结肠上皮细胞 Caco-2 中 *MUC*2 mRNA 的表达也上调，而表达上调的 *MUC*2 又促进 *HBD*-2 mRNA 的表达，暗示 MUC2 与 HBD-2 之间存在正反馈调节机制[19]。LL-37 在 HT-29 细胞中对 *MUC*1、*MUC*2 和 *MUC*3 mRNA 的表达均有增强作用，在 Caco-2 细胞中仅对 *MUC*3 mRNA 的表达有增强作用[13]。buforin Ⅱ是一种从亚洲蟾蜍的胃中分离出来的含 21 个氨基酸的 HDPs，可改善受 3 种产肠毒素性大肠杆菌（ETEC）菌株攻击的断奶仔猪的肠道屏障功能[20]。口服给药 buforin Ⅱ诱导受大肠杆菌攻击仔猪的空肠节段中 claudin-1、occludin 和 ZO-1 蛋白的表达增加。重要的是，buforin Ⅱ还可改善肠道形态和生长性能，并减少粪便拭子中的细菌脱落。此外，使用称为 cathelicidin-BF 的带状 krait HDPs 能诱导健康小鼠空肠中 ZO-1 蛋白的表达，并恢复 LPS 介导的 ZO-1 损伤和肠道屏障功能[21]。此外，pBD-2 能恢复 *MUC*1、*MUC*2 mRNA 的表达，claudin-1、ZO-1 和 ZO-2 蛋白的表达以及葡聚糖硫酸钠盐（DSS）处理小鼠结肠屏障的完整性[22]。

3 HDPs 对肠道黏膜稳态的影响

肠上皮细胞的主要功能之一是作为抵抗微生物入侵的屏障。肠黏膜上有 1 000 多种微生物定植，其中大多数是共生细菌，通过这些细菌来改善消化、吸收和维生素合成的能力，从而有益于宿主，同时还能限制病原体繁殖。存在于人和小鼠肠道中的 2 种最主要的细菌是革兰氏阴性菌和革兰氏阳性菌，它们合计存在的细菌数占总细菌数的 70%~80%。共生细菌对正常肠道形态和免疫系统的发育至关重要。尽管共生细菌在稳态条件下对宿主是有益的，但是在稳态失调或微生物群落失衡的状态下会导致炎症和上皮细胞动态平衡紊乱。

肠上皮通过模式识别受体（PRR）和微生物相关分子模式（MAMP）之间的相互作用持续监测定植微生物。激活 PRR 能刺激肠细胞中 HDPs 和黏蛋白的合成和释放。Paneth 细胞和肠上皮细胞分泌的大量 HDPs 被保留在黏液层中，以形成强大的屏障抵抗细菌入侵。HDPs 敲除和转基因小鼠的研究已经阐明了 HDPs 在肠内稳态和免疫防御中的作用。敲除小鼠 cathelicidin *CRAMP* 基因会引发小鼠结肠炎，并且在 DSS 诱导后疾病症状进一步恶化[23]。从野生型小鼠向 *CRAMP* 基因敲除小鼠转移骨髓细胞减轻了 DSS 诱导的结肠炎。携带人类防御素 5（*HD*5）转基因的小鼠表现出增强抵御口服鼠伤寒沙门氏菌感染的能力。相反，产生生物活性肠道防御素的基质金属蛋白酶 7（*MMP*7）基因敲除小鼠表现出清除肠道病原体的能力下降。与野生型小鼠相比，*HD*5 转基因小鼠的硬壁菌菌数减少，类小杆菌菌数增加，

而 *MMP7* 缺陷小鼠则相反[24]。此外，*HD5* 在小鼠中的过度表达导致远端小肠中分节状细菌显著减少，固有层中 T17 细胞数也减少，这清楚地表明肠道 HDPs 代表了形成微生物群落的关键因素和消化道的炎症状态。

4 HDPs 对动物生长性能和肠道形态的影响

多项研究强调了直接饲喂 HDPs 对猪生长、肠道形态和免疫状态的有益作用。饲喂重组家蚕 HDPs 天蚕素 A/D 明显提高了受 ETEC 侵袭的断奶仔猪的生长性能和饲料转化率，并减少了腹泻发生率，同时在 6 d 内对肠道形态和氮/能量利用没有产生显著的影响[25]。饲粮中添加来源于牛乳铁蛋白的重组融合 HDPs 也提高了仔猪的生长性能，并在 21 d 内降低了受 ETEC 侵袭的仔猪的腹泻发生率[26]。在 5 个不同的农场中，饲喂 4 种重组 HDPs 的混合物，包括乳铁蛋白、天蚕素、防御素和菌丝霉素，可增强断奶仔猪的生长性能和饲料转化率，并减少了腹泻发生率[27]。与上述研究相似，在 4 周的试验中补充人工合成 HDPs（AMP-A3 或 P5）改善了断奶仔猪的营养物质消化率、肠道形态和生长性能，但没有显著影响血清中免疫球蛋白 A(IgA)、免疫球蛋白 G(IgG)和免疫球蛋白 M(IgM)的含量[28]。此外，AMP-A3 和 P5 似乎降低了潜在有害梭菌的滴度以及回肠、盲肠和粪便中大肠菌群数量[29]。在受真菌毒素脱氧雪腐镰刀菌烯醇的侵袭下，饲喂 2 种 HDPs 和 1 种益生菌酵母的组合物使仔猪的肠道形态和饲料转化率得到提升[30]。在上述大多数试验中，HDPs 在促进猪群生长、提高饲料转化率和改善肠道形态方面与抗生素无差别。饲粮中补充 AMP-A3 增加了肉仔鸡的体重，提高了饲料转化率，这与饲粮中补充抗生素阿维菌素的肉仔鸡的生产性能相近[31]。通过增加小肠绒毛高度和绒毛高度隐窝深度比例，肉鸡的肠道形态也可得到改善。添加含重组天蚕素 A/D 的酵母肉汤提高了肉鸡的肠道形态和饲料转化率，在 4 周的试验中有提高肉鸡生长性能的趋势[32]。天蚕素 A/D 也降低了 42 日龄鸡的空肠和盲肠内容物的总需氧菌数量。总的来说，这些动物试验结果表明了 HDPs 饲喂动物的益处，证明了饲粮中补充 HDPs 作为促进动物生长和疾病控制的抗生素替代策略是合理的。

5 诱导 HDPs 合成的化合物

由于 HDPs 容易发生酶促降解并且合成或重组形式的生产成本高，因此在动物饲粮中直接补充 HDPs 可能不具有生物学有效性和经济效益。最近，已发现几类小分子化合物如丁酸盐可诱导 HDPs 合成，并增强动物体内的细菌清除率，而不引发炎症反应。饲粮补充这些简单的 HDPs 诱导化合物或其组合被证明是一种替代低成本动物常用抗生素的新方法。饲料补充 0.1％丁酸显著增加鸡肠道 *HDPs* 的表达，同时减少盲肠中近 10 倍试验感染剂量的肠炎沙门氏菌的滴度[33]。在鸡 HD11 巨噬细胞和初级单核细胞中，诱导合成的 HDPs 与游离的脂肪烃链长度呈负相关，短链脂肪酸是最有效的，中链脂肪酸和长链脂肪酸效果较差[34]。3 种短

链脂肪酸，即乙酸盐、丙酸盐和丁酸盐，在鸡细胞中在增强 *HDPs* 基因表达方面发挥了强大的协同作用。与单独添加短链脂肪酸相比，将 3 种短链脂肪酸组合混合添加到饮水中能进一步减少鸡盲肠中的肠炎沙门氏菌感染。更重要的是，短链脂肪酸增强了 *HDPs* 基因的表达而不刺激促炎白细胞介素-1β的产生。丁酸盐缓解了大肠杆菌 O157：H7 诱导的猪溶血性尿毒症的临床症状综合征（HUS）和部分炎症，并且通过乙酰化修饰作用来上调 *HDPs* 的表达[35]。乙酸、丙酸、丁酸和己酸均能减少金黄色葡萄球菌感染牛乳腺上皮细胞并上调 *TAP*、*BNBD*5 基因表达[36]，但这些 HDPs 诱导化合物在促进动物生长、肠道健康和微生物群落平衡方面的功效尚需在反刍动物试验中进一步得到证实。

6 小 结

破坏肠道屏障会导致动物疾病并降低生产效率，因此了解肠道屏障功能及其调控机制对于确保畜牧业的可持续性发展至关重要。凭借强大的抗菌性和免疫调节能力，HDPs 进一步表现出直接调节肠道屏障功能的新能力。HDPs 异常合成通常导致肠道屏障功能障碍，屏障完整性受损的疾病通常与 HDPs 合成减少有关，这均显示出 HDPs 在增强肠道健康和动物表现方面的潜力。虽然已实现应用合成肽治疗人类疾病，但在畜牧业中应用成本还是非常高昂的。HDPs 的诱导化合物或外源性重组 HDPs 已经成为动物疾病预防与治疗的有效策略，并且在未来可能替代畜牧生产中抗生素的使用。

参考文献：

[1] 蔡杰,唐志如,邓欢,等.动物肠道黏膜抗菌肽维持微生物区系平衡机制研究进展[J].动物营养学报,2014,26(8):2071–2076.

[2] XIAO Y,HERRERA A I,BOMMINENI Y R,et al.The central kink region of fowlicidin-2,an α-helical host defense peptide,is critically involved in bacterial killing and endotoxin neutralization[J].Journal of Innate Immunity,2009,1(3):268–280.

[3] MACKENZIE-DYCK S,ATTAH-POKU S,JUILLARD V,et al.The synthetic peptides bovine enteric β-defensin (EBD),bovine neutrophil β-defensin (BNBD) 9 and BNBD 3 are chemotactic for immature bovine dendritic cells[J].Veterinary Immunology and Immunopathology,2011,143(1/2):87–107.

[4] IKEDA Y,YOUNG L H,SCALIA R,et al.PR-39,a proline/arginine-rich antimicrobial

peptide,exerts cardioprotective effects in myocardial ischemia-reperfusion[J].Cardiovascular Research,2001,49(1):69–77.

[5] ZAREPOUR M,BHULLAR K,MONTERO M,et al.The mucin Muc2 limits pathogen burdens and epithelial barrier dysfunction during *Salmonella enterica* serovar Typhimurium colitis[J].Infection and Immunity,2013,81(10):3672–3683.

[6] AN G Y,WEI B,XIA B Y,et al.Increased susceptibility to colitis and colorectal tumors in mice lacking core 3-derived O-glycans[J].Journal of Experimental Medicine,2007,204(6):1417–1429.

[7] PETERSON L W,ARTIS D.Intestinal epithelial cells:regulators of barrier function and immune homeostasis[J].Nature Reviews Immunology,2014,14(3):141–153.

[8] 陈意,李方方,张勇,等.肠黏膜上皮组织紧密连接的生物学功能和作用机理[J].动物营养学报,2017,29(9):3068–3074.

[9] SUZUKI T.Regulation of intestinal epithelial permeability by tight junctions[J].Cellular and Molecular Life Sciences,2013,70(4):631–659.

[10] 谢天宇,胡红莲,高民.肠黏膜免疫屏障及其保护措施[J].动物营养学报,2014,26(5):1157–1163.

[11] CHOI K Y,CHOW L N,MOOKHERJEE N.Cationic host defence peptides:multifaceted role in immune modulation and inflammation[J].Journal of Innate Immunity,2012,4(4):361–370.

[12] ZHANG Y K,ZHU M X,YANG Z H,et al.The human cathelicidin LL-37 induces MUC5AC mucin production by airway epithelial cells via TACE-TGF-α-EGFR pathway[J].Experimental Lung Research,2014,40(7):333–342.

[13] OTTE J M,ZDEBIK A E,BRAND S,et al.Effects of the cathelicidin LL-37 on intestinal epithelial barrier integrity[J].Regulatory Peptides,2009,156(1/2/3):104–117.

[14] OTTE J M,WERNER I,BRAND S,et al.Human beta defensin 2 promotes intestinal wound healing in vitro[J].Journal of Cellular Biochemistry,2008,104(6):2286–2297.

[15] 杨颜铱,陈芸,高爽,等.抗菌肽抑制脂多糖诱导的炎症反应[J].动物营养学报,2016,28(12):3770–3776.

[16] SUNKARA L T,ZENGF X F,CURTIS A R,et al.Cyclic AMP synergizes with butyrate in promoting β-defensin 9 expression in chickens[J].Molecular Immunology,2014,57(2):171–180.

[17] ALVA-MURILLO N,MEDINA-ESTRADA I,BÁEZ-MAGAÑA M,et al.The activation of the TLR2/p38 pathway by sodium butyrate in bovine mammary epithelial cells is involved in the reduction of *Staphylococcus aureus* internalization[J].Molecular Immunology,2015,68(2):445–455.

[18] DOU X J,HAN J L,SONG W T,et al.Sodium butyrate improves porcine host defense peptide expression and relieves the inflammatory response upon Toll-like receptor 2 activation and histone deacetylase inhibition in porcine kidney cells[J].Oncotarget,2017,8(16):26532–26551.

[19] COBO E R,KISSOON-SINGH V,MOREAU F,et al.Colonic MUC2 mucin regulates the expression and antimicrobial activity of β-defensin 2[J].Mucosal Immunology,2015,8(6):1360–1372.

[20] TANG Z R,DENG H,ZHANG X L,et al.Effects of orally administering the antimicrobial peptide buforin II on small intestinal mucosal membrane integrity,the expression of tight junction proteins and protective factors in weaned piglets challenged by enterotoxigenic *Escherichia coli*[J].Animal Feed Science and Technology,2013,186(3/4):177–185.

[21] SONG D G,ZONG X,ZHANG H W,et al.Antimicrobial peptide cathelicidin-BF prevents

intestinal barrier dysfunction in a mouse model of endotoxemia[J].International Immunopharmacology,2015,25(1):141–147.

[22] HAN F F,ZHANG H W,XIA X,et al.Porcine β-defensin 2 attenuates inflammation and mucosal lesions in dextran sodium sulfate-induced colitis[J].Journal of Immunology,2015,194(4):1882–1893.

[23] KOON H W,SHIH D Q,CHEN J,et al.Cathelicidin signaling via the toll-like receptor protects against colitis in mice[J].Gastroenterology,2011,141(5):1852–1863.

[24] SALZMAN N H,HUNG K,HARIBHAI D,et al.Enteric defensins are essential regulators of intestinal microbial ecology[J].Nature Immunology,2010,11(1):76–82.

[25] WU S D,ZHANG F R,HUANG Z M,et al.Effects of the antimicrobial peptide cecropin AD on performance and intestinal health in weaned piglets challenged with *Escherichia coli*[J].Peptides,2012,35(2):225–230.

[26] TANG X S,FATUFE A A,YIN Y L,et al.Dietary supplementation with recombinant lactoferrampin-lactoferricin improves growth performance and affects serum parameters in piglets[J].Journal of Animal and Veterinary Advances,2012,11(14):2548–2555.

[27] XIONG X,YANG H S,LI L,et al.Effects of antimicrobial peptides in nursery diets on growth performance of pigs reared on five different farms[J].Livestock Science,2014,167:206–210.

[28] YOON J H,INGALE S L,KIM J S,et al.Effects of dietary supplementation with antimicrobial peptide-P5 on growth performance,apparent total tract digestibility,faecal and intestinal microflora and intestinal morphology of weanling pigs[J].Journal of the Science of Food and Agriculture,2013,93(3):587–592.

[29] YOON J H,INGALE S L,KIM J S,et al.Effects of dietary supplementation of antimicrobial peptide-A3 on growth performance,nutrient digestibility,intestinal and fecal microflora and

intestinal morphology in weanling pigs[J].Animal Feed Science and Technology,2012,177(1/2):98–107.

[30] XIAO H,WU M M,TAN B E,et al.Effects of composite antimicrobial peptides in weanling piglets challenged with deoxynivalenol: Ⅰ .Growth performance,immune function,and antioxidation capacity[J].Journal of Animal Science,2013,91(10):4772–4780.

[31] CHOI S C,INGALE S L,KIM J S,et al.An antimicrobial peptide-A3:effects on growth performance,nutrient retention,intestinal and faecal microflora and intestinal morphology of broilers[J].British Poultry Science,2013,54(6):738–746.

[32] WEN L F,HE J G.Dose-response effects of an antimicrobial peptide,a cecropin hybrid,on growth performance,nutrient utilisation,bacterial counts in the digesta and intestinal morphology in broilers[J].British Journal of Nutrition,2012,108(10):1756–1763.

[33] SUNKARA L T,ACHANTA M,SCHREIBER N B,et al.Butyrate enhances disease resistance of chickens by inducing antimicrobial host defense peptide gene expression[J].PLoS One,2011,6(11):e27225.

[34] SUNKARA L T,JIANG W Y,ZHANG G L.Modulation of antimicrobial host defense peptide gene expression by free fatty acids[J].PLoS One,2012,7(11):e49558.

[35] XIONG H T,GUO B X,GAN Z S,et al.Butyrate upregulates endogenous host defense peptides to enhance disease resistance in piglets via histone deacetylase inhibition[J].Scientific Reports,2016,6:27070.

[36] WEI Z K,XIAO C,GUO C M,et al.Sodium acetate inhibits *Staphylococcus aureus* internalization into bovine mammary epithelial cells by inhibiting NF-κB activation[J].Microbial Pathogenesis,2017,107:116–121.

Research Progress in Regulation of Animal Intestinal Barrier Function by Host Defense Peptides

WANG Xin　ZHANG Mengmeng　JIANG Ning　ZHANG Aizhong*

（*College of Animal Science and Veterinary Medicine, Heilongjiang Bayi Agricultural University, Daqing* 163319, *China*）

Abstract: Intestinal barrier function is mainly achieved by regulating the synthesis of mucin and tight junction (TJ) proteins, which is crucial for maintaining optimal gut health and animal performance. As an important component of innate immunity, host defense peptides (HDPs) play a critical role in mucosal defense. HDPs deficiency in the intestinal tract is associated with barrier dysfunction and homeostasis disorders. Several HDPs have recently been found to enhance intestinal barrier function by directly inducing the expression of multiple mucin and TJ proteins. The induced compounds of HDPs often lead to an improvement in intestinal morphology, performance and feed efficiency in animals. This review summarizes current advances of HDPs on the regulation of mucin and TJ protein transcription, the molecular regulation mechanism of intestinal barrier and the effects on animal performance.

Key words: host defense peptides; barrier function; intestinal mucosa; innate immunity; performance

*Corresponding author, professor, E-mail: aizhzhang@sina.com　　(责任编辑　菅景颖)